

## **СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В МЕТАБОЛИЗМЕ И ТРАНСПОРТЕ ЛИПИДОВ**

**СОБОЛЕВСКАЯ И.С., МЯДЕЛЕЦ О.Д., СЕМЁНОВ В.М., ЗЫКОВА О.С.,  
СОБОЛЕВСКИЙ С.Л., ПАШИНСКАЯ Е.С.**

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск,  
Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №5. – С. 17-27.

## **STRUCTURAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF SOME GENES INVOLVED IN LIPID METABOLISM AND TRANSPORT**

**SOBOLEVSKAYA I.S., MYADELETS O.D., SEMENOV V.M., ZYKOVA O.S., SOBOLEVSKIY S.L., PASHINSKAYA E.S.**

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(5):17-27.

---

### **Резюме.**

Изучение генетических аспектов регуляции метаболизма липидов на современном этапе приобретает особую значимость. Для разработки полного дифференцированного подхода к оценке инициации и прогрессирования нарушений метаболических процессов необходимо применять молекулярно-генетические маркеры, которые позволяют более точно поставить диагноз, а также проконтролировать эффективность проводимого лечения. В этом плане изучение генов, участвующих в метаболизме липидов, в комплексе с биохимическими и структурно-функциональными данными позволит установить риск развития нарушений жирового метаболизма в общем покрове, а также ляжет в основу предиктивной медицины и поможет реализовать дифференциальные профилактические подходы, осуществить целенаправленную диагностику, профилактику и лечение патологий с учетом индивидуальных особенностей.

Целью данной статьи являлось обобщение и систематизация материалов изучения генетических аспектов регуляции метаболизма липидов на современном этапе для дальнейшего использования их в оригинальном исследовании.

*Ключевые слова:* ген, экспрессия, белок, клетка, обмен липидов, человек.

### **Abstract.**

The study of the genetic aspects of the regulation of lipid metabolism at the present time acquires special significance. To develop a complete differentiated approach in assessing the initiation and progression of metabolic processes disorders, it is necessary to use molecular-genetic markers that allow to make a more accurate diagnosis and also to control the efficacy of the provided treatment. In this respect, the study of genes involved in the metabolism of lipids, combined with biochemical and structural-functional data, will enable the determination of risk of fat metabolism disturbances development in the skin, and will form the basis of predictive medicine and help to implement differential preventive approaches, carry out targeted diagnosing, prevention and treatment of pathologies, taking into account individual peculiarities. The purpose of this article was to generalize and systematize the materials of studying the genetic aspects of lipid metabolism regulation at the present stage for their further use in the original study.

*Key words:* gene, expression, protein, cell, lipid metabolism, human being.

Известно, что липиды в организме имеют огромное значение. Они входят в состав матрицы клеточных мембран, принимают участие в адаптационных и иммунологических реакциях, обеспечивают теплоизоляцию, а также являются необходимым компонентом для синтеза гормонов и некоторых других веществ [1]. Концепция адаптационной роли липидов была предложена еще в 1981 году Е.М. Крепсом. Согласно ей, компенсаторно-приспособительные процессы в организме сопровождаются изменением метаболизма липидов, свидетельством чего являются качественные и количественные изменения фракций липопротеинов и аполипопротеинов сыворотки крови и клеточных мембран. Однако, как отмечают отдельные исследователи, в некоторых случаях при влиянии особых факторов внешней среды показатели липидного обмена в сыворотке крови остаются нормальными [1]. При этом изменение концентрации этих веществ в сыворотке, тканях и органах является фактором риска возникновения многих патологий [2]. Было установлено, что уровень липидов находится под постоянным контролем определенных генетических и экологических факторов, которые регулярно взаимодействуют между собой. Так, гены-кандидаты, которые непосредственно участвуют в метаболизме липидов, играют важную физиологическую роль в регуляции количества холестерина, триацилглицеролов, фосфолипидов и свободных жирных кислот.

Изменения в экспрессии этих генов влияют на процессы формирования адаптации организма к неблагоприятным факторам внешней среды, формирование фенотипических признаков, а также могут быть причиной возникновения того или иного заболевания [1]. При этом фенотипические проявления любых генетических изменений могут возникнуть при наличии провоцирующего фактора [3]. В этом плане важную роль имеют рекомендации по ограничению воздействия вредных факторов окружающей среды на организм человека и животных, основанные на изучении генов, ответственных за метаболизм липидов [1, 2, 4].

Таким образом, изучение генетических аспектов регуляции метаболизма липидов на современном этапе приобретает особую значимость. При этом важное значение имеет также выявление связи между экспрессией определенных генов и показателями липидного спектра. Это, в свою очередь, позволит установить риск развития нарушений жирового метаболизма, а

также ляжет в основу предиктивной медицины и поможет реализовать дифференциальные профилактические подходы, осуществить целенаправленную диагностику, профилактику и лечение этих патологий с учетом индивидуальных особенностей.

В своей работе мы рассмотрим наиболее важные, на наш взгляд, гены-кандидаты липидного обмена: семейство FABP, CETP, LPL и LEP

## Гены семейства FABP

Обмен жирных кислот представляет собой сложный и динамичный процесс, который влияет на многие аспекты жизнедеятельности клеток в частности и организма в целом. Жирные кислоты используются в качестве источника энергии, а также для регуляции метаболизма через ферментативные и транскрипционные сети [5]. Кроме того, эти субстраты могут вызывать ответные реакции на стресс путем активации множества киназ, таких как ингибитор каппа-киназы (IKK) и C-JUN NH2-концевой киназы (JNK) [6,7]. Жирные кислоты могут также метаболизироваться в биологически активные про- и противовоспалительные медиаторы, называемые эйкозаноидами [7].

FABP (fatty acid-binding protein) представляют собой семейство транспортных белков, участвующих в переносе жирных кислот и некоторых других липофильных веществ [8].

Семейство генов FABP экспрессируется во всех тканях и органах, которые обладают высокой активностью метаболизма жирных кислот. На сегодняшний день идентифицировано 16 изоформ белок-кодирующих генов FABP. Однако только 9 вариантов встречаются у человека (L-FABP (1, печеночный), I-FABP (2, кишечный), H-FABP (3, сердечный), A-FABP (4, адипоцитарный), E-FABP (5, эпидермальный), II-FABP (6, селезеночный), B-FABP (7, мозговой), M-FABP (8, миелиновый) и T-FABP (9, тестикулярный)). Эти изоформы получили свои названия от того органа, в котором они преобладают или впервые были идентифицированы. При этом профили их экспрессии не являются уникальными для конкретного места [7].

Общая структура генов FABP высоко консервативна и состоит из четырех экзонов, разделенных тремя интронами [9, 10]. Их положение одинаково для всех FABP, но длина интрона является уникальной для каждой изоформы, тогда как размер экзонов остается постоянным (23-24

аминокислоты по экзону 1; 57-58 аминокислот по экзону 2, 34-36 аминокислоты по экзону 3 и 16-17 аминокислот по экзону 4) [9].

Хромосомные отображения FABP показывают дисперсию и синтению. Так, FABP1-3, 6 и 7 располагаются у человека на отдельных локусах хромосом (соответственно, 2p11, 4q28-q31, 1p33-p31, 5q23-Q35 и 6q22-q23), в то время как гены FABP4, 5, 8 и 9 совместно локализируются на хромосоме 8q21. Более детальный анализ каждой хромосомы, содержащей эти гены, показывает кластеризацию в пределах 300000 пар оснований этой области [9].

Белки FABP экспрессируются повсеместно, но они различаются по стехиометрии, а также сродством и специфичностью по отношению к лигандам [10]. Выражение этих белков в конкретном типе клеток, по-видимому, отражает их способность к метаболизму липидов. Так, например, в гепатоцитах, адипоцитах и кардиомиоцитах, где жирные кислоты являются основными субстратами для биосинтеза липидов, соответствующий FABP составляет от 1% до 5% от всех растворенных в гиалоплазме белков [11]. Увеличение жирных кислот приводит к заметному возрастанию экспрессии FABP в большинстве типов клеток [8].

Установлено, что белки FABP в клетках выполняют разнообразные функции. Их присутствие имеет значение в процессах связывания гидрофобных молекул и уменьшения детергентных свойства больших концентраций жирных кислот. Кроме того, FABP способствуют транспортировке этих субстратов в различные отделы клеток для их хранения и окисления. Эти белки участвуют в синтезе биологических мембран, а также в сигнализации и активации ядерных рецепторов. Было доказано, что FABP могут ориентировать жирные кислоты на ядерные факторы транскрипции PPAR (PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\delta$  и PPAR- $\gamma$ ). Так, через активацию жирных кислот или других гидрофобных агонистов гены FABP1, FABP3, FABP4 и FABP5 регулируются с помощью PPAR [12, 13]. Экспериментально было установлено, что L-FABP является своеобразным коактиватором PPAR- $\alpha$ -опосредованной регуляции генов [12]. Аналогичным образом E-FABP взаимодействует с PPAR- $\delta$ , а A-FABP с PPAR- $\gamma$  [12]. Кроме того, белки FABP выполняют антиоксидантную функцию за счет связывания эйкозаноидов, окисленных производных полиненасыщенных жирных кислот [13].

Ген FABP1 (L-FABP) у человека локализуется в локусе хромосомы 2p12-Q11 [9]. Он имеет несколько регуляторных элементов, которые отличаются специфичностью и функциональностью. Так, например, TATA-box находится в пределах области промотора транскрипционного фактора Ets, который принимает участие в регуляции клеточной дифференцировки, миграции и пролиферации клеток, а также апоптоза [14]. Промотор гена FABP1 также содержит элементы, такие как SRE1 и SRE2, ядерный фактор гепатоцитов (HNF), активатор протеина-1 (AP-1) и CCAAT/энхансер-связывающий белок (C/EBP) [14]. Кроме того, наличие PPRE имеет важное значение для регуляции деятельности FABP1, а также других генов, участвующих в обмене веществ [15].

Установлено, что белки L-FABP в большом количестве экспрессируются в печени (до 5% от общего содержания белка в клетках). Эта изоформа FABPs является особенной, так как она способна связываться с несколькими лигандами одновременно. Этот белок имеет более доступное для растворения лиганд-связывающее ядро, что и позволяет ему соединяться с разнообразными субстратами. Так, FABP1 может взаимодействовать с билирубином, моноацилглицеролами, желчными кислотами и ацил-КоА [14]. Было высказано предположение, что L-FABP играет также значительную роль в предотвращении цитотоксичности путем связывания гема и других молекул, которые потенциально токсичны в свободном состоянии.

Повышение или понижение уровня белка FABP1 в клетках регулируется несколькими факторами. Так, в исследованиях J. Shi et al. [15] было установлено, что более высокий сывороточный уровень этого белка отмечается у людей с резистентностью к инсулину и высоким индексом массы тела (ожирением). Это связано с тем, что в попытке противостоять метаболическому стрессу происходит компенсаторная реакция организма в виде выработки белка FABP1. Таким образом, количество этого белка в сыворотке крови может служить маркером метаболического синдрома.

Ген FABP4 (A-FABP, ALBP, HEL-S-104, aP2) расположен в хромосоме 8q21.13 [16, 17]. В пределах этого участка находятся следующие регуляторные элементы: жир-специфические элементы 1 и 2 (FSE1, FSE2), канонический TATA-box, активатор протеина-1 (AP-1), цАМФА, а также пять цис-действующих регуляторных элементов адипоцитов (ARE1, ARE2, ARE4, ARE6 и

ARE7) [16]. Известно, что участок ARE1 нацелен на ядерный фактор 1 (NF1) и при мутации на 76% уменьшает активность энхансера в адипоцитах. ARE2 и ARE4 связаны с регуляторным фактором адипоцитов 2 (ARF2) и стимулируют промоторную активность, тогда как ARE6 и ARE7 взаимодействует с регуляторным фактором адипоцитов 6 (ARF6) [16, 17]. FABP4 содержит также несколько функциональных PPRE (элемент ответа на пролифератор пероксисом), что позволяет осуществлять транскрипционную регуляцию FABP4 жирными кислотами, PPAR $\gamma$ , инсулином и агонистами PPAR $\gamma$ , такими как тиазолидиндионы [16].

FABP4 имеет наиболее высокий уровень экспрессии в адипоцитах и составляет около 1% всех растворимых белков в жировой ткани [18]. Экспрессия FABP4 сильно индуцируется во время дифференцировки адипоцитов и транскрипционно контролируется активируемым PPAR- $\gamma$ , FAS, дексаметазоном и инсулином [18].

Предполагается, что белок FABP4 активирует гормон-чувствительную липазу (HSL) в адипоцитах, регулируя тем самым липолиз [18]. При этом в FABP4-дефицитных адипоцитах наблюдается снижение эффективности липолиза. Доказано, что потери FABP4 в адипоцитах компенсируются другим белком этого семейства FABP5 [18].

Экспериментально было установлено, что увеличение уровня циркулирующих белков FABP4 напрямую связано с ожирением, резистентностью к инсулину, диабетом II типа, артериальной гипертензией, сердечной дисфункцией и атеросклерозом [18]. Следовательно, можно предполагать, что высокая концентрация FABP4 является независимым прогностическим фактором и биомаркером развития этих патологий.

Сообщается, что некоторые препараты способны изменять уровни циркулирующего FABP4. Так, аторвастатин, ингибитор ГМГ-КоА редуктазы, и несколько блокаторов рецепторов ангиотензина II снижают концентрацию FABP4. С другой стороны, пиоглитазон, инсулин-сенситизирующий тиазолидиндион (агонист PPAR $\gamma$ ) повышают уровень FABP4. Предположительно это связано с прямой активацией PPAR $\gamma$  [19].

Ген FABP5 (EFABP, KFABP, PAFABP) расположен в хромосоме 8q21.13, где в пределах области промотора могут находиться следующие элементы ответа: TATA-box, CCAAT-box и GC (гуанин-цитозин)-богатые области, фактор миогенной дифференцировки (MyoD), HNF1, C/EBP $\alpha$  и GATA-связывающий белок 1 (GATA1).

Кроме того, PPRE, присутствующие в гене, обеспечивают функциональные взаимодействия с PPAR $\beta/\delta$  [20].

Наиболее высокий уровень экспрессии белка E-FABP наблюдается в эпидермальных клетках. Однако его незначительное количество находится и в некоторых других тканях и органах (молочная железа, головной мозг, печень, почки, легкие, жировая ткань, язык и семенники) [7]. Впервые этот белок был идентифицирован в псориазных кератиноцитах человека. Установлено, что E-FABP играет важную роль в PPAR $\beta/\delta$ -опосредованной дифференцировке кератиноцитов. На основании исследований, проведенных с использованием животных, имеющих абляцию или избыточную экспрессию E-FABP, было доказано, что этот белок играет также особую роль в регуляции воспалительных процессов и функционировании барьера водопроницаемости в эпидермисе [17].

## Ген CETP

Ген CETP (BPIFF, HDLCQ10) локализован в локусе хромосомы 16q (12-21) и состоит из 16 экзонов и 14 интронов. Промотор гена CETP у человека находится под контролем регуляторных элементов, которые модулируют его транскрипционную активность. Установлено, что, несколько транс-активных факторов, таких, как ядерный рецептор ARP-1, CCAAT/энхансер-связывающий белок, стерол-связывающий белок (SREBP), гомолог рецептора печени 1 (LXR) и некоторые другие (p53, AP-1, MEF-2, ATF-2, MEF-2A, c-Rel, COMP1, c-Jun, Pax-4a), участвуют в регуляции его транскрипционной активности через специфические ответные элементы [21, 22].

Белок CETP (cholesterol ester transfer protein, или плазменный белок переноса липидов) представляет собой гликопротеин плазмы, который играет ключевую роль в метаболизме липопротеинов путем переноса липидов между различными донорами и акцепторами [22]. CETP облегчает транспортировку эфиров холестерина и триацилглицеролов путем опосредованного переноса его сложных эфиров между липопротеинами. Он собирает триацилглицеролы и фосфолипиды из липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) и обменивает их со сложными эфирами холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), и наоборот [22]. Известно, что плазменный белок переноса

липидов аналогичен внутриклеточным белкам-переносчикам липидов, которые опосредуют их передачу между органеллами, а также из участков их синтеза в формирующиеся липопротеины [21, 22].

Таким образом, CETP ответственен за перемещение липидов и поддержание нормального уровня холестерина, а также ЛПВП, ВПНП и ЛПОНП [23].

Установлено, что основную роль в регуляции плазменного уровня белка CETP играет уровень экспрессии одноименного гена, количество холестерина, жирных кислот и кортикостероидов [23, 24].

Еще в далеком 1989 году Y.-S. C. Son и D.B. Zilversmit [24] обнаружили, что увеличение плазматического уровня CETP у экспериментальных животных происходит в ответ на повышение содержания холестерина в крови. В дальнейшем было доказано, что это связано с возрастанием мРНК CETP в периферических тканях и органах (печень, жировая ткань, скелетная мышечная ткань и др.). При этом концентрация мРНК CETP в плазме крови находится в обратной зависимости от количества инсулина [25].

Уровень белков CETP изменяется также под действием стероидных гормонов и некоторых лекарственных веществ. Так, экспериментально было установлено, что во время беременности количество этих белков снижается по мере снижения холестерина в плазме. Однако к третьему триместру беременности их уровень начинает увеличиваться. Эти данные указывают на влияние половых гормонов на экспрессию белков CETP [26]. P. Moulin et al. в своих исследованиях доказали, что терапия кортикостероидами приводит к постепенному снижению количества CETP в плазме и мРНК в печени [27].

Экспериментально было установлено, что снижение уровня белка переноса липидов приводит к развитию атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, а также, по последним данным, к болезни Альцгеймера, воспалению и ожирению [28].

### Ген LEP

Ген LEP (*obese gene* (ген ожирения), *ob*) у человека локализован в локусе хромосомы 7q32.1 и состоит из трех экзонов, разделенных двумя интронами [29]. Комплементарная ДНК этого гена содержит участок с определенной нуклеотидной

последовательностью, который имеет открытый участок считывания и кодирует выработку пептидного гормона лептина [30]. В настоящее время идентифицировано несколько регуляторных элементов в промоторе гена LEP, которые принимают участие в его транскрипционной активности. К ним относятся ССААТ/энхансер-связывающий белок, AP-1, GR- $\beta$ , GR- $\alpha$ , c-Jun, ATF-2, C/EBP $\beta$ , AREB6 и AP-2 $\gamma$ .

Установлено, что LEP экспрессируется преимущественно в белой жировой ткани, но в небольших количествах выявляется также в эпителиальных клетках дна желудка, мышечной ткани, молочных железах и плаценте [30]. Таким образом, главным производителем гормона лептина является белая жировая ткань.

Лептин является ключевым компонентом в поддержании энергетического постоянства организма и выступает физиологическим маркером приема пищи, метаболизма липидов и композиции тела. Известно, что этот пептид влияет также на реакции организма при стрессе, секрецию некоторых гормонов, процессы кроветворения, ангиогенеза и формирования костной ткани. Он способен оказывать как прямое воздействие на клетки, так и опосредованное путем активации специфических рецепторов LEP-R (CD295). [59].

В головном мозге лептин через свои специфические рецепторы воздействует на нейроны ядер гипоталамуса (аркуатное, вентромедиальное и дорсомедиальное), которые способны экспрессировать нейропептиды и нейротрансмиттеры. Так, этот пептидный гормон обеспечивает центральную регуляцию потребления пищи, активируя выработку нейропептидов, как стимулирующих ее потребление (NPY, AgRP), так и обладающих анорексигенным действием (меланоцитстимулирующий гормон, кортикотропин-рилизинг гормон и CART) [32]. Согласно экспериментальным данным W. Kiess et al., отсутствие данного гормона или его рецепторов ведет к неконтролируемому потреблению пищи и заканчивается ожирением [32]. Кроме того, рецепторы LEP-R найдены и в других мозговых областях, таких как неокортекс и гиппокамп [31].

Известно, что органами-мишенями лептина являются некоторые периферические органы и ткани (кишечник, печень, яичники, кора надпочечников, островки Лангерганса поджелудочной железы (В клетки), белая жировая ткань, скелетные мышцы и некоторые другие) [34]. Так, в кишечнике этот гормон путем последовательной

активации сигнальных путей p38, PI3K и ERK оказывает ингибирующее действие на процесс поглощения глюкозы энтероцитами [34].

Экспериментально установлено, что в В клетках поджелудочной железы присутствуют рецепторы к лептину, активация которых ингибирует секрецию инсулина. Лептин может также участвовать в гомеостазе глюкозы, оказывая влияние на размер, скорость пролиферации и апоптоза инсулоцитов. Этот гормон рассматривается как один из факторов патогенеза сахарного диабета II типа, так как избыток лептина ведёт к снижению секреции инсулина, а инсулин, в свою очередь, путем воздействия на жировую ткань стимулирует продукцию лептина [32].

Количество лептина в крови зависит от размера адипоцитов [34]. При этом гормон служит показателем количества запасенной энергии. Он способен индуцировать экспрессию гена UCP-2, который отвечает за поддержание метаболизма в адипоцитах. Лептин увеличивает липолиз в жировой ткани, что, в свою очередь, приводит к снижению уровня триацилглицеролов.

Лептин способен воздействовать как фактор роста на некоторые ткани, повышая при этом экспрессию генов, участвующих в регуляции клеточного цикла, таких как CCND1 и VEGFA [34]. Гормон стимулирует также апоптоз адипоцитов. Вероятно, некоторые причины метаболических нарушений могут быть результатом лептинрезистентности, при которой развивается перегрузка жировых клеток жирами (липотоксичность) и апоптоз адипоцитов [31].

Основную роль в регуляции экспрессии гена LEP и гормона лептина играют половые гормоны, уровень инсулина, питание, температура, суточные ритмы, стресс и некоторые вещества (дексаметазон и др.). Так, установлено, что количество гормона уменьшается в следующих случаях: после кратковременного голодания (24-72 часов), депривации сна, во время физических тренировок и низких температур, а также увеличении уровня тестостерона в крови [35, 36, 37, 38].

При этом увеличение количества лептина наблюдается в ответ на эмоциональное напряжение (стресс), ожирение, воздействие инсулина и эстрогенов. Синтез гормона стимулируется и некоторыми цитокинами, например TNF, LIF и IL-1.

Установлено, что экспрессия лептина также зависит от концентрации кортизола. У людей минимальный уровень гормона наблюдается утром, когда количество глюкокортикоидов уве-

личивается. При этом пик его содержания отмечается в темное время суток, когда уровень кортизола снижен.

## Ген LPL

Ген LPL (LIPD; EC 3.1.1, HDLCQ11) локализован в локусе хромосомы человека 8p22.3 и состоит из 10 экзонов, разделенных 5 интронами [39]. Экзоны 1-9 имеют средний размер, тогда как экзон 10, который определяет всю последовательность, является очень длинным. Экзон 1 кодирует сигнальный пептид, а экзон 2 включает в себя домен белка, который необходим для связывания с липопротеинами. Экзоны 6 и 9 кодируют последовательности, которые богаты основными аминокислотами и, следовательно, могут участвовать в прикреплении фермента липопротеинлипазы к эндотелию капилляров [40, 41]. В промоторе гена LPL идентифицировано несколько участков связывания факторов транскрипции: TATA box, CCAAT, AP-1, STAT1, NF-κappaB1, c-Jun, ATF-2, Sp1, Ik-2, COMP1.

LPL является членом семейства липаз, которое включает такие гены, как печеночная липаза (HL), панкреатическая липаза (PL) и эндотелиальная липаза (EL).

Установлено, что ген LPL кодирует выработку многофункционального фермента липопротеинлипазы (LPL, внепеченочная липаза). В норме LPL экспрессируется преимущественно в поперечнополосатых скелетной и сердечной мышечной тканях, адипоцитах и эндотелии капилляров [42].

Липопротеинлипаза играет ключевую роль в метаболизме и транспорте липидов. Этот водорастворимый фермент принимает участие в преобразовании липопротеинов низкой плотности в липопротеины очень низкой плотности [43]. LPL стимулирует и облегчает также процесс поглощения клетками остатков хиломикронов, липопротеинов с высоким содержанием холестерина и свободных жирных кислот [44, 45]. Установлено, что для участия в этих процессах LPL требуется наличие кофактора ApoC-II [46].

Липопротеинлипаза принимает участие также во взаимодействии липопротеинов с такими ядерными факторами транскрипции, как γ-рецептор и PPARγ, которые, в свою очередь, определяют дифференцировку адипоцитов и регулируют активность генов, ответственных за синтез триацилглицеролов и чувствительность к инсули-

ну. J. Delezie at al. экспериментально доказали, что липопротеиновая липаза воздействует также на ядерный рецептор REV-ERB $\alpha$ , вовлеченный в циркадные ритмы и метаболизм липидов [47].

Регулирование активности LPL является сложным процессом, который в зависимости от типа клетки и стимула воздействия происходит на уровнях транскрипции, трансляции или посттрансляционной обработки [47]. Установлено, что экспрессия липопротеинлипазы находится под контролем ядерных факторов транскрипции (nuclear factor Y, TNF $\alpha$ , transcription factor IIB и др.), интерактивных белков (LMF1, ANGPTL3 и ANGPTL4, RAP и др.) и некоторых гормонов (пролактин, глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы, инсулин и катехоламины) [40]. Так, активность липопротеинлипазы повышается в гиперинсулинемической среде, а подавляется во время голодания, когда в организме преобладает липолиз, опосредованный катехоламинами, и отмечается самый низкий уровень инсулина. В жировой ткани инсулин не только увеличивает уровень мРНК LPL, но и регулирует активность LPL через посттранскрипционные и посттрансляционные механизмы [48]. Глюкоза также повышает активность LPL (без влияния на мРНК) в жировой ткани и усиливает действие инсулина [48].

Гормон роста, половые гормоны (тестостерон и эстроген) ингибируют активность LPL в жировой ткани и способствуют мобилизации липидов [49], тогда как в сердце и скелетной мышечной ткани отмечается увеличение активности этого фермента. Тиреоидные гормоны также увеличивают экспрессию липопротеинлипазы в мышечных тканях [49].

Повышение уровня LPL в жировой ткани происходит в ответ на регулярное употребление алкоголя, а систематические физические нагрузки способствуют увеличению содержания этого фермента в скелетной мышечной ткани. Нарушение активности LPL может привести к значительным метаболическим изменениям (например ожирению) и атеросклерозу [49].

## Заключение

Таким образом, взаимодействие между геном, протеомом (комплекс всех белков) и метаболомом (совокупность всех низкомолекулярных метаболитов) является взаимосвязанным и взаимообуславливающим процессом в организме человека и животных. Так, белки, метаболиты и

ферменты посредством положительных и отрицательных обратных связей осуществляют генную регуляцию. При этом гены с помощью сигналов (транскриптомов) определяют состав белков, которые, в свою очередь, инициируют метаболизм. В то же время, метаболом регулирует активность генов с помощью специальных белково-метаболических взаимодействий.

Следовательно, многочисленные гены и сигнальные компоненты ответственны за интеграцию между тканями и органами. Эта взаимосвязанная система, в конечном счете, и объясняет точность, с которой происходит регуляция липидного и энергетического гомеостаза. Однако, несмотря на центральное физиологическое значение этих процессов для здоровья человека, многие основные механизмы, регулирующие синтез, поглощение, хранение и использование липидов, остаются недостаточно изученными. При этом практическим и современным направлением является одновременное исследование липидного и энергетического обмена на молекулярном, генетическом и биохимическом уровнях.

В настоящее время среди наиболее эффективных способов молекулярно-генетического анализа генов-кандидатов, участвующих в липидном обмене, можно выделить метод ПЦР, а также более современные высокотехнологические методы (ДНК-микрочипирование, денатурирующая жидкостная хроматография высокого разрешения (DHPLC), метод поверхностного плазмонного резонанса (SPR), метод масс-спектрометрии, «Глубокое» секвенирование и др.).

В настоящий момент ДНК-диагностика с использованием полимеразной цепной реакцией (PCR) является одной из самых распространенных систем тестирования представленных выше генов. Согласно литературным данным, чаще всего в работах используется Real-Time PCR, который позволяет контролировать кинетику ПЦР амплификации во время исследования. Этот метод является высокоспецифичным за счет использования олигонуклеотидных зондов.

На наш взгляд, простота, высокая чувствительность и специфичность метода ПЦР позволили ему получить широкое распространение как при проведении научных исследований, так и в лабораторно-клинической практике. В настоящее время существуют лишь наборы для определения полиморфизма генов аполипопротеина В и ангиотензиногена, разработанные российскими компаниями «Синтол» и «Бигль».

Таким образом, одним из наиболее эффективных подходов для полного и одновременного анализа генных маркеров липидного обмена является разработка и массовое применение специфических тест-систем, которые могут быть использованы для своевременной генодиагностики патологий, связанных с нарушением метаболизма липидов.

## Литература

1. Курашвили, Л. В. Липидный обмен при неотложных состояниях / Л. В. Курашвили, В. Г. Васильков. – Пенза, 2003. – 198 с.
2. Тертов, В. В. Взаимодействие множественно-модификационных (десалирированных) ЛПНП, выделенных из крови больных атеросклерозом, с клеточными рецепторами / В. В. Тертов, И. А. Собенин, В. Л. Лазарева // Бюл. экперим. биологии и медицины. – 1994. – Т. 117, № 1. – С. 53–55.
3. Генетические маркеры метаболизма в оценке цитокинового статуса у больных с ожирением / Т. Б. Сенцова [и др.] // Иммунология. – 2014. – Т. 35, № 5. – С. 241–244.
4. Furuhashi, M. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets / M. Furuhashi, G. S. Hotamisligil // Nat. Rev. Drug. Discov. – 2008 Jun. – Vol. 7, N 6. – P. 489–503.
5. Hotamisligil, G. S. Metabolic functions of FABPs-mechanisms and therapeutic implications / G. S. Hotamisligil, D. A. Bernlohr // Nat. Rev. Endocrinol. – 2015 Oct. – Vol. 11, N 10. – P. 592–605.
6. Adipocyte P2 gene: developmental expression and homology of 5'-flanking sequences among fat cell-specific genes / C. R. Hunt [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1986 Jun. – Vol. 83, N 11. – P. 3786–3790.
7. Smathers, R. L. The human fatty acid-binding protein family: Evolutionary divergences and functions / R. L. Smathers, D. R. Petersen // Hum. Genomics. – 2011 Mar. – Vol. 5, N 3. – P. 170–191.
8. Glatz, J. F. Cellular fatty acid-binding proteins: their function and physiological significance / J. F. Glatz, G. J. van der Vusse // Prog. Lipid. Res. – 1996 Sep. – Vol. 35, N 3. – P. 243–282.
9. The human and rodent intestinal fatty acid binding protein genes. A comparative analysis of their structure, expression, and linkage relationships / D. A. Sweetser [et al.] // J. Biol. Chem. – 1987 Nov. – Vol. 262, N 33. – P. 16060–16071.
10. Chmurzynska, A. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): Function, structure and polymorphism / A. Chmurzynska // J. Appl. Genet. – 2006. – Vol. 47, N 1. – P. 39–48.
11. Marcelino, A. M. Evolutionary coupling of structural and functional sequence information in the intracellular lipid-binding protein family / A. M. Marcelino, R. G. Smock, L. M. Gierasch // Proteins. – 2006 May. – Vol. 63, N 2. – P. 373–384.
12. Functional analysis of peroxisome-proliferator-responsive element motifs in genes of fatty acid-binding proteins / C. Schachtrup [et al.] // Biochem J. – 2004 Aug. – Vol. 382, pt. 1. – P. 239–245.
13. Selective cooperation between fatty acid binding proteins and peroxisome proliferator-activated receptors in regulating transcription / N. S. Tan [et al.] // Mol. Cell. Biol. – 2002 Jul. – Vol. 22, N 14. – P. 5114–5127.
14. Liver fatty acid-binding protein and obesity / B. P. Atshaves [et al.] // J. Nutr. Biochem. – 2010 Nov. – Vol. 21, N 11. – P. 1015–1032.
15. Serum liver fatty acid binding protein levels correlate positively with obesity and insulin resistance in Chinese young adults / J. Shi [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N 11. – P. e48777.
16. Krusinova, E. Fatty acid binding proteins in adipose tissue: a promising link between metabolic syndrome and atherosclerosis? / E. Krusinova, T. Pelikanova // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2008 Dec. – Vol. 82, suppl. 2. – P. S127–S134.
17. Fatty Acid-Binding Protein 4 (FABP4): Pathophysiological Insights and potent clinical biomarker of metabolic and cardiovascular diseases / M. Furuhashi [et al.] // Clin. Med. Insights Cardiol. – 2015 Feb. – Vol. 8, suppl. 3. – P. 23–33.
18. Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome / A. Xu [et al.] // Clin. Chem. – 2006 Mar. – Vol. 52, N 3. – P. 405–413.
19. Functional analysis of peroxisome-proliferator-responsive element motifs in genes of fatty acid-binding proteins / C. Schachtrup [et al.] // Biochem. J. – 2004 Aug. – Vol. 382, pt. 1. – P. 239–245.
20. Haunerland, N. H. Fatty acid-binding proteins – insights from genetic manipulations / N. H. Haunerland, F. Spener // Prog. Lipid Res. – 2004 Jul. – Vol. 43, N 4. – P. 328–349.
21. Wamique, M. CETP Gene and Its Role in Diabetes Mellitus Type II - A Review / M. Wamique, W. Ali // J. Community Med. Health. – 2016. – Vol. 6. – P. 425.
22. Le Goff, W. Pharmacological modulation of cholesteryl ester transfer protein, a new therapeutic target in atherogenic dyslipidemia / W. Le Goff, M. Guerin, M. J. Chapman // Pharmacol. Ther. – 2004 Jan. – Vol. 101, N 1. – P. 17–38.
23. Chang, C. K. The cholesterolaemic effects of dietary fats in cholesteryl ester transfer protein transgenic mice / C. K. Chang, J. T. Snook // Br. J. Nutr. – 2001 Jun. – Vol. 85, N 6. – P. 643–648.
24. Son, Y. S. Increased lipid transfer activities in hyperlipidemic rabbit plasma / Y. S. Son, D. B. Zilversmit // Arteriosclerosis. – 1986 May-Jun. – Vol. 6, N 3. – P. 345–351.
25. Raising HDL cholesterol in women / D. J. Eapen [et al.] // Int. J. Womens Health. – 2009 Aug. – Vol. 1. – P. 181–191.
26. Increased concentration of plasma cholesteryl ester transfer protein in nephrotic syndrome: role in dyslipidemia / P. Moulin [et al.] // J. Lipid Res. – 1992 Dec. – Vol. 33, N 12. – P. 1817–1822.
27. Oliveira, H. C. Cholesteryl ester transfer protein: the controversial relation to atherosclerosis and emerging new biological roles / H. C. Oliveira, de E. C. Faria // IUBMB Life. – 2011 Apr. – Vol. 63, N 4. – P. 248–257.
28. Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene / N. Isse [et al.] // J. Biol. Chem. – 1995 Nov. – Vol. 270, N 46. – P. 27728–27733.
29. Identification of new sequence variants in the leptin gene / M. K. Karvonen [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1998 Sep. – Vol. 83, N 9. – P. 3239–3242.
30. Pan, H. Advances in understanding the interrelations between leptin resistance and obesity / H. Pan, J. Guo, Z. Su // Physiol. Behav. – 2014 May. – Vol. 130. – P. 157–169.
31. Лептин: физиологические и патологические аспекты действия / М. А. Коваренко [и др.] // Вестн. НГУ. Сер. Био-



- логия, клин. медицина. – 2003. – Т. 1, вып. 1. – С. 59–74.
32. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence – diagnosis, treatment and prevention / W. Kiess [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2001 May. – Vol. 25, suppl. 1. – P. S75–S79.
33. El-Zein, O. Leptin inhibits glucose intestinal absorption via PKC, p38MAPK, PI3K and MEK/ERK / O. El-Zein, S. I. Kreydiyyeh // *PLoS ONE.* – 2013 Dec. – Vol. 8, N 12. – P. e83360.
34. Role of leptin in the pancreatic  $\beta$ -cell: effects and signaling pathways / L. Marroquí [et al.] // *J. Mol. Endocrinol.* – 2012 May. – Vol. 49, N 1. – P. R9–R17.
35. Copinschi, G. The important role of sleep in metabolism / G. Copinschi, R. Leproult, K. Spiegel // *Front. Horm. Res.* – 2014. – Vol. 42. – P. 59–72.
36. The metabolic consequences of sleep deprivation / K. L. Knutson [et al.] // *Sleep. Med. Rev.* – 2007 Jun. – Vol. 11, N 3. – P. 163–178.
37. Effects of resistance training on cytokines / B. F. de Salles [et al.] // *Int. J. Sports Med.* – 2010 Jul. – Vol. 31, N 7. – P. 441–450.
38. Perceived psychological stress and serum leptin concentrations in Japanese men / R. Otsuka [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* – 2006 Oct. – Vol. 14, N 10. – P. 1832–1838.
39. Merkel, M. Lipoprotein lipase: genetics, lipid uptake, and regulation / M. Merkel, R. H. Eckel, I. J. Goldberg // *J. Lipid Res.* – 2002 Dec. – Vol. 43, N 12. – P. 1997–2006.
40. Wang, H. Lipoprotein lipase: from gene to obesity / H. Wang, R. H. Eckel // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2009 Aug. – Vol. 297, N 2. – P. E271–E288.
41. Deeb, S. S. Structure of the human lipoprotein lipase gene / S. S. Deeb, R. L. Peng // *Biochemistry.* – 1989 May. – Vol. 28, N 10. – P. 4131–4135.
42. Murthy, V. Molecular pathobiology of the human lipoprotein lipase gene / V. Murthy, P. Julien, C. Gagne // *Pharmacol. Ther.* – 1996. – Vol. 70, N 2. – P. 101–135.
43. Goldberg, I. J. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis / I. J. Goldberg // *J. Lipid Res.* – 1996 Apr. – Vol. 37, N 4. – P. 693–707.
44. Анализ взаимодействия аллелей генов липидного обмена при дислипидемии / И. В. Николаев [и др.] // *Вавилов. журн. генетики и селекции.* – 2014. – Т. 18, № 4/2. – С. 856–866.
45. Mead, J. R. Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease / J. R. Mead, S. A. Irvine, D. P. Ramji // *J. Mol. Med. (Berl.).* – 2002 Dec. – Vol. 80, N 12. – P. 753–769.
46. Kim, S. Y. Apolipoprotein C-II is a novel substrate for matrix metalloproteinases / S. Y. Kim, S. M. Park, S. T. Lee // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2006 Jan. – Vol. 339, N 1. – P. 47–54.
47. The nuclear receptor REV-ERB $\alpha$  is required for the daily balance of carbohydrate and lipid metabolism / J. Delezie [et al.] // *FASEB J.* – 2012 Aug. – Vol. 26, N 8. – P. 3321–3335.
48. Translational regulation of lipoprotein lipase in adipocytes: depletion of cellular protein kinase C $\alpha$  activates binding of the C subunit of protein kinase A to the 3'-untranslated region of the lipoprotein lipase mRNA / R. Unal [et al.] // *Biochem. J.* – 2008 Jul. – Vol. 413, N 2. – P. 315–322.
49. GH but not IGF-I or insulin increases lipoprotein lipase activity in muscle tissues of hypophysectomised rats / J. Oscarsson [et al.] // *J. Endocrinol.* – 1999 Feb. – Vol. 160, N 2. – P. 247–255.

Поступила 08.02.2018 г.

Принята в печать 25.09.2018 г.

## References

1. Kurashvili LV, Vasil'kov VG. Lipid metabolism in case of emergency. Penza, RF; 2003. 198 p. (In Russ.)
2. Tertov VV, Sobenin IA, Lazareva VL. Interaction of multiple-modification (desialated) LDL isolated from the blood of atherosclerosis patients with cell receptors. *Biul Eksperim Biologii Meditsiny.* 1994;117(1):53–5. (In Russ.)
3. Sentsova TB, Kirillova OO, Tutel'yan VA, Vorozhko IV, Revyakina VA, Gapparova KM. Genetic markers of metabolism in evaluation of cytokine status in obese patients. *Immunologiya.* 2014;35(5):241–4. (In Russ.)
4. Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nat Rev Drug Discov.* 2008 Jun;7(6):489–503. doi: 10.1038/nrd2589
5. Hotamisligil GS, Bernlohr DA. Metabolic functions of FABPs-mechanisms and therapeutic implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2015 Oct;11(10):592–605. doi: 10.1038/nrendo.2015.122.
6. Hunt CR, Ro JH, Dobson DE, Min HY, Spiegelman BM. Adipocyte P2 gene: developmental expression and homology of 5'-flanking sequences among fat cell-specific genes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986 Jun;83(11):3786–90.
7. Smathers RL, Petersen DR. The human fatty acid-binding protein family: Evolutionary divergences and functions. *Hum Genomics.* 2011 Mar;5(3):170–91.
8. Glatz JF, van der Vusse GJ. Cellular fatty acid-binding proteins: their function and physiological significance. *Prog Lipid Res.* 1996 Sep;35(3):243–82.
9. Sweetser DA, Birkenmeier EH, Klisak IJ, Zollman S, Sparkes RS, Mohandas T, et al. The human and rodent intestinal fatty acid binding protein genes. A comparative analysis of their structure, expression, and linkage relationships. *J Biol Chem.* 1987 Nov;262(33):16060–71.
10. Chmurzynska A. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): Function, structure and polymorphism. *J Appl Genet.* 2006;47(1):39–48. doi: 10.1007/BF03194597
11. Marcelino AM, Smock RG, Gierasch LM. Evolutionary coupling of structural and functional sequence information in the intracellular lipid-binding protein family. *Proteins.* 2006 May;63(2):373–84. doi: 10.1002/prot.20860
12. Schachtrup C, Emmler T, Bleck B, Sandqvist A, Spener F. Functional analysis of peroxisome-proliferator-responsive element motifs in genes of fatty acid-binding proteins. *Biochem J.* 2004 Aug;382(Pt 1):239–45. doi: 10.1042/BJ20031340
13. Tan NS, Shaw NS, Vinckenbosch N, Liu P, Yasmin R, Desvergne B, et al. Selective cooperation between fatty acid binding proteins and peroxisome proliferator-activated receptors in regulating transcription. *Mol Cell Biol.* 2002 Jul;22(14):5114–27.
14. Atshaves BP, Martin GG, Hostetler HA, McIntosh AL, Kier AB, Schroeder F. Liver fatty acid-binding protein and

- obesity. *J Nutr Biochem*. 2010 Nov;21(11):1015-32. doi: 10.1016/j.jnutbio.2010.01.005
15. Shi J, Zhang Y, Gu W, Cui B, Xu M, Yan Q, et al. Serum liver fatty acid binding protein levels correlate positively with obesity and insulin resistance in Chinese young adults. *PLoS One*. 2012;7(11):e48777. doi: 10.1371/journal.pone.0048777
16. Krusinová E, Pelikánová T. Fatty acid binding proteins in adipose tissue: a promising link between metabolic syndrome and atherosclerosis? *Diabetes Res Clin Pract*. 2008 Dec;82 Suppl 2:S127-34. doi: 10.1016/j.diabres.2008.09.023
17. Furuhashi M, Saitoh S, Shimamoto K, Miura T. Fatty Acid-Binding Protein 4 (FABP4): Pathophysiological Insights and potent clinical biomarker of metabolic and cardiovascular diseases. *Clin Med Insights Cardiol*. 2015 Feb;8(Suppl 3):23-33. doi: 10.4137/CMC.S17067
18. Xu A, Wang Y, Xu JY, Stejskal D, Tam S, Zhang J, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome. *Clin Chem*. 2006 Mar;52(3):405-13. doi: 10.1373/clinchem.2005.062463
19. Schachtrup C, Emmeler T, Bleck B, Sandqvist A, Spener F. Functional analysis of peroxisome-proliferator-responsive element motifs in genes of fatty acid-binding proteins. *Biochem J*. 2004 Aug;382(Pt 1):239-45. doi: 10.1042/BJ20031340
20. Haunerland NH, Spener F. Fatty acid-binding proteins – insights from genetic manipulations. *Prog Lipid Res*. 2004 Jul;43(4):328-49. doi: 10.1016/j.plipres.2004.05.001
21. Wamique M, Ali W. CETP Gene and Its Role in Diabetes Mellitus Type II - A Review. *J Community Med Health*. 2016;6:425. doi: 10.4172/2161-0711.1000425
22. Le Goff W, Guerin M, Chapman MJ. Pharmacological modulation of cholesteryl ester transfer protein, a new therapeutic target in atherogenic dyslipidemia. *Pharmacol Ther*. 2004 Jan;101(1):17-38.
23. Chang CK, Snook JT. The cholesterolaemic effects of dietary fats in cholesteryl ester transfer protein transgenic mice. *Br J Nutr*. 2001 Jun;85(6):643-8.
24. Son YS, Zilversmit DB. Increased lipid transfer activities in hyperlipidemic rabbit plasma. *Arteriosclerosis*. 1986 May-Jun;6(3):345-51.
25. Eapen DJ, Kalra GL, Rifai L, Eapen CA, Merchant N, Khan BV. Raising HDL cholesterol in women. *Int J Womens Health*. 2010 Aug;1:181-91.
26. Moulin P, Appel GB, Ginsberg HN, Tall AR. Increased concentration of plasma cholesteryl ester transfer protein in nephrotic syndrome: role in dyslipidemia. *J Lipid Res*. 1992 Dec;33(12):1817-22.
27. Oliveira HC, de Faria EC. Cholesteryl ester transfer protein: the controversial relation to atherosclerosis and emerging new biological roles. *IUBMB Life*. 2011 Apr;63(4):248-57. doi: 10.1002/iub.448
28. Isse N, Ogawa Y, Tamura N, Masuzaki H, Mori K, Okazaki T, et al. Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene. *J Biol Chem*. 1995 Nov;270(46):27728-33.
29. Karvonen MK, Pesonen U, Heinonen P, Laakso M, Rissanen A, Naukkarinen H, et al. Identification of new sequence variants in the leptin gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Sep;83(9):3239-42. doi: 10.1210/jcem.83.9.5135
30. Pan H, Guo J, Su Z. Advances in understanding the interrelations between leptin resistance and obesity. *Physiol Behav*. 2014 May;130:157-69. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.04.003
31. Kovarenko MA, Ruyatkina LA, Petrishcheva MS, Bodaveli OV. Leptin: physiological and pathological aspects of action. *Vestn NGU Ser Biologiya i Klin Meditsina*. 2003;1(vyp 1):59-74. (In Russ.)
32. Kiess W, Reich A, Müller G, Meyer K, Galler A, Bennek J, et al. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence – diagnosis, treatment and prevention. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 May;25 Suppl 1:S75-9.
33. El-Zein O, Kreydiyyeh SI. Leptin inhibits glucose intestinal absorption via PKC, p38MAPK, PI3K and MEK/ERK. *PLoS One*. 2013 Dec;8(12):e83360. doi: 10.1371/journal.pone.0083360
34. Marroquí L, Gonzalez A, Neco P, Caballero-Garrido E, Vieira E, Ripoll C, et al. Role of leptin in the pancreatic  $\beta$ -cell: effects and signaling pathways. *J Mol Endocrinol*. 2012 May;49(1):R9-17. doi: 10.1530/JME-12-0025
35. Copinschi G, Leproult R, Spiegel K. The important role of sleep in metabolism. *Front Horm Res*. 2014;42:59-72. doi: 10.1159/000358858
36. Knutson KL, Spiegel K, Penev P, Van Cauter E. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Med Rev*. 2007 Jun;11(3):163-78. doi: 10.1016/j.smrv.2007.01.002
37. de Salles BF, Simão R, Fleck SJ, Dias I, Kraemer-Aguiar LG, Bouskela E. Effects of resistance training on cytokines. *Int J Sports Med*. 2010 Jul;31(7):441-50. doi: 10.1055/s-0030-1251994
38. Otsuka R, Yatsuya H, Tamakoshi K, Matsushita K, Wada K, Toyoshima H. Perceived psychological stress and serum leptin concentrations in Japanese men. *Obesity (Silver Spring)*. 2006 Oct;14(10):1832-8.
39. Merkel M, Eckel RH, Goldberg IJ. Lipoprotein lipase: genetics, lipid uptake, and regulation. *J Lipid Res*. 2002 Dec;43(12):1997-2006.
40. Wang H, Eckel RH. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009 Aug;297(2):E271-88. doi: 10.1152/ajpendo.90920.2008
41. Deeb SS, Peng RL. Structure of the human lipoprotein lipase gene. *Biochemistry*. 1989 May;28(10):4131-5.
42. Murthy V, Julien P, Gagne C. Molecular pathobiology of the human lipoprotein lipase gene. *Pharmacol Ther*. 1996;70(2):101-35.
43. Goldberg IJ. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lipid Res*. 1996 Apr;37(4):693-707.
44. Nikolaev IV, Mulyukova RV, Kayumova LR, Vorob'yeva EV, Gorbunova VYu. The analysis of the interaction of alleles of genes of lipid metabolism in dyslipidemia. *Vavilov Zhurn Genetiki Selektii*. 2014;18(4-2):856-66. (In Russ.)
45. Mead JR, Irvine SA, Ramji DP. Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease. *J Mol Med (Berl)*. 2002 Dec;80(12):753-69. doi: 10.1007/s00109-002-0384-9
46. Kim SY, Park SM, Lee ST. Apolipoprotein C-II is a novel substrate for matrix metalloproteinases. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Jan;339(1):47-54. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.10.182
47. Delezie J, Dumont S, Dardente H, Oudart H, Gréchez-Cassiau A, Klosien P, et al. The nuclear receptor REV-ERB $\alpha$  is required for the daily balance of carbohydrate and lipid metabolism. *FASEB J*. 2012 Aug;26(8):3321-35. doi: 10.1096/fj.12-208751

48. Unal R, Pokrovskaya I, Tripathi P, Monia BP, Kern PA, Ranganathan G. Translational regulation of lipoprotein lipase in adipocytes: depletion of cellular protein kinase C $\alpha$  activates binding of the C subunit of protein kinase A to the 3'-untranslated region of the lipoprotein lipase mRNA. *Biochem J.* 2008 Jul;413(2):315-22. doi: 10.1042/BJ20071559
49. Oscarsson J, Ottosson M, Vikman-Adolfsson K, Frick F, Enerbäck S, Lithell H, et al. GH but not IGF-I or insulin increases lipoprotein lipase activity in muscle tissues of hypophysectomised rats. *J Endocrinol.* 1999 Feb;160(2):247-55.

Submitted 08.02.2018

Accepted 25.09.2018

#### Сведения об авторах:

Соболевская И.С. – к.б.н., доцент, докторант кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;  
Мяделец О.Д. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;  
Семёнов В.М. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;  
Зыкова О.С. – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;  
Соболевский С.Л. – преподаватель кафедры госпитальной хирургии с курсом урологии и детской хирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;  
Пашинская Е.С. – к.б.н., доцент, докторант кафедры инфекционных болезней, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

#### Information about authors:

*Sobolevskaya I.S. – Candidate of Biological Sciences, associate professor, doctoral candidate of the Chair of Histology, Cytology & Embryology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*  
*Myadelets O.D. – Doctor of Medical Sciences, professor; head of the Chair of Histology, Cytology & Embryology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*  
*Semenov V.M. – Doctor of Medical Sciences, professor; head of the Chair of Infectious Diseases, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*  
*Zykova O.S. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Dermatovenereology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*  
*Sobolevskiy S.L. – lecturer of the Chair of Hospital Surgery with the course of Urology and Pediatric Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*  
*Pashinskaya E.S. – Candidate of Biological Sciences, associate professor, doctoral candidate of the Chair of Infectious Diseases, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.*

**Адрес для корреспонденции:** 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии. E-mail: irinabelikovavgmu@yandex.ru – Соболевская Ирина Сергеевна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Histology, Cytology & Embryology. E-mail: irinabelikovavgmu@yandex.ru – Irina S. Sobolevskaya.